

令和元年5月10日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02903

研究課題名(和文)ステロール代謝の分子栄養学的制御と動脈硬化症

研究課題名(英文)Molecular Nutritional Regulation of Sterol Metabolism and Atherosclerosis

研究代表者

横山 信治(YOKOYAMA, Shinji)

中部大学・生物機能開発研究所・客員教授

研究者番号：10142192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：コレステロール(CH)代謝の栄養学的制御について、(1)CH異化の経路(細胞CHの排出・HDL産生と代謝)に関し、糖尿病におけるHDL産生低下が高血糖による細胞表面へのABCA1輸送障害と糖化タンパク質受容体によるその分解促進によることを解明、ABCA1分解をcaveolin-1相互作用が促進、その阻害がABCA1活性を上昇させることを発見。

(2)日本人の血漿HDLの1990年代からの上昇傾向、HDL粒子タンパク質成分による構造・機能・代謝と動脈硬化リスクの確定的差異を、bioinformaticsから解明。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コレステロール代謝は動脈硬化を始めとする生活習慣病の発症と密接な関連があり、その栄養学的制御機構の解明は我が国の疾病予防による健康長寿と医療費削減を達成する上で重要な研究課題である。本研究により、1)動脈硬化の負のリスク因子である血漿HDL産生の栄養学的制御に新たな知見を得たこと、2)疫学的情報のbioinformatics手法による解析により、HDLの構造・機能・代謝について重要な発見がなされた。これらの知見に基づいて我が国動脈硬化予防のあらたな戦略を構築する方向性が得られた。

研究成果の概要(英文)：We investigated nutritional regulation of cholesterol metabolism and achieved that; 1) for its catabolic pathway ABCA1 activity for HDL biogenesis is down regulated in diabetes by (1) its impairment of transport to the cell surface by high glucose concentration and by enhanced degradation through advanced glycosylated end-product receptor pathway, and (2) ABCA1 degradation is enhanced by its interaction with caveolin 1 and its interception results in the increase of ABCA1 activity; 2) bioinformatic analysis revealed continuous increase of plasma HDL in the past two decades among Japanese and definite differentiates of structure, function and risk for atherosclerosis of HDL defined by HDL protein composition.

研究分野：生化学・栄養学・代謝病学

キーワード：コレステロール 動脈硬化 HDL 栄養学的制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病とは、産業革命に発する生活環境の急激な変化が遺伝子進化速度を追い越して進んだ結果としての人間の代謝システムの環境不適合であり、その典型であり我が国の死因の 1/3 をしめる動脈硬化性疾患は、エネルギーと栄養因子の過剰摂取や運動不足がその重要な成因である。これらの反映として血漿 LDL の上昇と HDL の低下が重要であるが、HDL の代謝の複雑性とその多様性により、HDL 代謝への介入による動脈硬化疾患の予防・治療技術の確立が遅れていた。

#### 2. 研究の目的

本研究は、動脈硬化の発症進展と密接にかかわる栄養因子コレステロールの代謝の栄養学的制御機序を解明し、我が国の動脈硬化症の公衆衛生学的背景の解明と予防介入についての分子栄養学的な理論的根拠を確立する。動脈硬化発症の第一段階である細胞内コレステロール蓄積には、ステロール代謝とりわけその異化の障害が鍵であり、本研究ではその最も重要な反応である HDL 産生と細胞コレステロールの搬出の活性の栄養学的制御に焦点を当てる。

#### 3. 研究の方法

HDL の産生と血漿濃度の主要制御因子である膜蛋白質 ABCA1 の活性の食品栄養科学的制御について、1) HDL 産生機構について、エネルギー代謝関連転写制御因子ネットワークによる制御および抑制的制御機構の解明とそれらへの栄養因子、食品因子の関与。2) HDL 産生活性の蛋白質分解による制御機序に対する栄養因子、食品因子の関与・干渉・影響の解明。検討する栄養因子は、脂肪酸分子種、アミノ酸分子種、高糖血症、無機栄養因子などとし、食品因子については、人工甘味料などの食餌療法補助化合物や機能性食品中の活性物質を対象として検討する。さらに、3) 国民栄養調査等に現れた HDL の長期上昇傾向とこれらの因子の摂取傾向の推移の関連を検討する。

#### 4. 研究成果

コレステロール代謝の栄養学的制御について、(1) コレステロール異化の経路(細胞コレステロールの排出・HDL 産生と代謝)に関し、糖尿病における HDL 産生低下が高血糖による細胞表面への ABCA1 輸送障害と糖化タンパク質受容体によるその分解促進によることを解明、ABCA1 分解を caveolin-1 相互作用が促進、その阻害が ABCA1 活性を上昇させることを発見。(2) 日本人の血漿 HDL の 1990 年代からの上昇傾向、HDL 粒子タンパク質成分による構造・機能・代謝と動脈硬化リスクの確定的差異を、日本人 400 名以上の血漿のデータから bioinformatics 手法により解明した。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 25 件)

1. Maki Tsujita, Nobukatsu Akita, Tomo Yokota, Fumihiko Kobayashi, [Shinji Yokoyama](#). Selective correction of genotype yield by probucol in HDL-deficient mice propagation. *J Atherosclerosis Thrombosis* (2019) in press (査読あり)
2. Andrzej Witkowski, Sonia Carta, [Rui Lu](#), [Shinji Yokoyama](#), Anna Rubartelli, Giorgio Cavigiolio. Oxidation of methionine residues in human apolipoprotein A-I generates a potent pro-inflammatory molecule. *J Biological Chemistry* (2019) 294 (10) 3634–3646. doi: 10.1074/jbc.RA118.005663. (査読あり)
3. Nobukiyo Tanaka, Tomohiko Teramoto, [Shinji Yokoyama](#). Application of the Japanese Guidelines for the Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in General Practice: It is to be Validated in International Harmonization. *J Atherosclerosis Thrombosis* (2019) 26: 93-98. doi: 10.5551/jat.46979. (査読あり)
4. [Shinji Yokoyama](#). Beneficial effect of retuning to “Japan Diet” for the Japanese. *J Atherosclerosis Thrombosis* (2019) 26: 1-2. doi: 10.5551/jat.ED099. (査読あり)
5. Mariko Hoshikawa, [Shinji Yokoyama](#), Hideki Hida, Makoto Michikawa and Jinichi Ito. FGF-2 Enhances Generation of ApoE-Containing HDL along with FGF-1 in Rat Astrocytes under Oxidative Stress. *HSOA Journal of Brain & Neuroscience Research* (2018) 2: 002. (<http://www.heraldopenaccess.us/fulltext/Brain-&Neuroscience-Research/FGF-2-Enhances-Generation-of-ApoE-Containing-HDL-along-with-FGF-1-in-Rat-Astrocytes-under-Oxidative-Stress.php>) (査読あり)
6. [Shinji Yokoyama](#). What does commercial database tell us about medical sciences? *J Atherosclerosis Thrombosis* (2018) 25: 568-569. doi: 10.5551/jat.ED090. (査読あり)

7. Shinji Yokoyama. Trend of HDL increase among Japanese continues in National Health and Nutrition Survey. *J Atherosclerosis Thrombosis* (2018) 25: 554-556. doi: 10.5551/jat.43646. ( 査読あり )
8. Rodrigo Tallada Iborra, Adriana Machado-Lima, Ligia Shimabukuro Okuda, Paula Ramos Pinto, Edna R Nakandakare, Ubiratan Fabres Machado, Maria Lucia Correa-Giannella, Russell Pickford, Tom Woods, Margaret A Brimble, Kerry-Anne Rye, Rui Lu, Shinji Yokoyama, Marisa Passarelli. AGE-albumin enhances ABCA1 degradation by ubiquitin-proteasome and lysosomal pathways in macrophages. *J Diabetes and its Complications*. (2018) 32: 1-10. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.012. ( 査読あり )
9. Toshimi Kido, Kazuo Kondo, Hideaki Kurata, Yoko Fujiwara, Takeyoshi Urata, Hiroshige Itakura, Shinji Yokoyama. ApoA-I/A-II-HDL positively associates with apoB-lipoproteins as a potential atherogenic indicator. *Lipids in Health and Disorder*. (2017) 16:225 doi: 10.1186/s12944-017-0619-y. ( 査読あり )
10. Maki Tsujita, Mohammad Anwar Hossain, Rui Lu, Tomoe Tsuboi, Kuniko Okumura-Noji and Shinji Yokoyama. Exposure to High Glucose Concentration Decreases Cell Surface ABCA1 and HDL Biogenesis in Hepatocytes. *J. Atheroscl. Thromb.*(2017) 24: 1132-1149. doi: 10.5551/jat.39156. ( 査読あり )
11. Takashi Miida, Kunihiro Nishimura, Satoshi Hirayama, Yoshihiro Miyamoto, Masakazu Nakamura, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Shoji Ushiyama, Naohisa Fujita, Shinji Yokoyama, Tamio Teramoto. Homogeneous assays for LDL-C and HDL-C are reliable in both the postprandial and fasting state. *J. Atheroscl. Thromb.* (2017) 24:583-599. doi: 10.5551/jat.40006. ( 査読あり )
12. Yoshio Yamauchi, Shinji Yokoyama, and Ta-Yuan Chang. Methods for Monitoring ABCA1-dependent Sterol Release. (2017) *Methods in Molecular Biology* 1583: 257-273. doi: 10.1007/978-1-4939-6875-6\_19. ( 査読あり )
13. Rui Lu, Tomoe Tsuboi, Kuniko Okumura-Noji, Noriyuki Iwamoto, and Shinji Yokoyama. Caveolin-1 facilitates internalization and degradation of ABCA1 and probucol oxidative products interfere with this reaction to increase HDL biogenesis. *Atherosclerosis* (2016) 253: 54-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.025. ( 査読あり )
14. Toshimi Kido, Hideaki Kurata, Kazuo Kondo, Hiroshige Itakura, Mitsuyo Okazaki, Takeyoshi Urata and Shinji Yokoyama. Bioinformatic analysis of plasma apolipoproteins A-I and A-II revealed unique features of A-I/A-II HDL particles in human plasma. *Scientific Reports* (2016) **6**, Article number 31532 doi:10.1038/srep31532. ( 査読あり )
15. Shinji Yokoyama. Gel permeation HPLC analysis validates a classical spherical space-filling model for lipoprotein structure opening future potential of the technology (Invited Commentary). (2016) *J. Oleo Science* 65: 263-264. doi: 10.5650/jos.ess16501. ( 査読あり )
16. Emi Yakushiji, Makoto Ayaori, Takafumi Nishida, Kazusa Shiotani, Shunichi Takiguchi, Kazuhiro Nakaya, Harumi, Uto-Kondo, Masatsune Ogura, Makoto Sasaki, Makiko Yogo, Tomohiro Komatsu, Rui Lu, Shinji Yokoyama, Katsunori Ikewaki. Probucoyl Oxidized Products, Spiroquinone and Diphenylquinone, Promote Reverse Cholesterol Transport in Mice (2016) *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* (2016) 36: 591-597. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306376. ( 査読あり )
17. Yoshio Yamauchi, Shinji Yokoyama, and Ta-Yuan Chang. ABCA1-dependent sterol release: sterol molecule specificity and potential membrane domain for HDL biogenesis. *J. Lipid Res.* (2016) **57**: 77-88. doi: 10.1194/jlr.M063784. ( 査読あり )

18. Toshimi Kido, Kazuo Kondo, Hiroshige Itakura, [Shinji Yokoyama](#). Sequential Change in Physicochemical Properties of LDL During Oxidative Modification. *Chemistry & Physics of Lipids* (2015) **193**: 52–62. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.10.007. ( 査読あり )
19. Kanayo Satoh, Sumiko Abe-Dohmae, [Shinji Yokoyama](#), Lili-Naz Hazrati, Peter St George-Hyslop and Paul E. Fraser. ABCA7 Loss of Function Alters Alzheimer Amyloid Processing. *J. Biol. Chem.* (2015) **290**: 24152-24165. doi: 10.1074/jbc.M115.655076. ( 査読あり )
20. Yoshio Yamauchi, Noriyuki Iwamoto, Maximillian A. Rogers, Sumiko Abe-Dohmae, Toyoshi Fujimoto, Catherine C. Y. Chang, Masato Ishigami, Takuma Kishimoto, Toshihide Kobayashi, Kazumitsu Ueda, Koichi Furukawa, Ta-Yuan Chang, and [Shinji Yokoyama](#). Deficiency in the Lipid Exporter ABCA1 Impairs Retrograde Sterol Movement and Disrupts Sterol Sensing at the Endoplasmic Reticulum. *J. Biol. Chem.* (2015) **290**: 23464-23477. doi: 10.1074/jbc.M115.662668. ( 査読あり )
21. [Shinji Yokoyama](#), Kuniko Okumura-Noji, Rui Lu. Prevention of fatal hepatic complication in schistosomiasis by inhibition of CETP. *J Biomed Res.* 2015 May; **29** (3):176 - 188. doi: 10.7555/JBR.29.20150005. ( 査読あり )
22. Masakazu Nakamura, Hiroyasu Iso, Akihiko Kitamura, Hironori Imano, Masahiko Kiyama, [Shinji Yokoyama](#), Yuzo Kayamori, Isao Koyama, Kunihiro Nishimura, Michikazu Nakai, Mahnaz Dasti, Hubert W. Vesper, Tamio Teramoto, Yoshihiro Miyamoto. Total cholesterol performance of Abell-Levy-Brodie-Kendall reference measurement procedure: Certification of Japanese in-vitro diagnostic assay manufacturers through CDC's Cholesterol Reference Method Laboratory Network. *Clin Chim Acta* . 2015 May 20; **445**: 127–132. doi:10.1016/j.cca.2015.03.026. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.026. ( 査読あり )
23. [Shinji Yokoyama](#). Unique Features of High-Density Lipoproteins in the Japanese: In Population and in Genetic Factors. *Nutrients* (2015) **7**: 2359-2381. doi: 10.3390/nu7042359. ( 査読あり )
24. Noriko Hotta, Sumiko Abe-Dohmae, Ryo Taguchi, and [Shinji Yokoyama](#). Preferential Incorporation of Shorter and Less Unsaturated Acyl Phospholipids into High Density Lipoprotein-Like Particles in the ABCA1- and ABCA7-mediated Biogenesis with apoA-I. *Chemistry and Physics of Lipids.* (2015) **187**: 1-9. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.01.005. ( 査読あり )
25. Masakazu Nakamura, [Shinji Yokoyama](#), Yuzo Kayamori, Hiroyasu Iso, Akihiko Kitamura, Tomonori Okamura, Masahiko Kiyama, Hiroyuki Noda, Kunihiro Nishimura, Michikazu Nakai, Isao Koyama, Mahnaz Dasti, Hubert W. Vesper, Tamio Teramoto, Yoshihiro Miyamoto. HDL cholesterol performance using an ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. *Clin. Chim. Acta* (2015) **439**: 185-190. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.039. ( 査読あり )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

取得状況 ( 計 0 件 )

[ その他 ]

ホームページ等 特になし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : 中川 大

ローマ字氏名：(NAKAGAWA, Hiroshi)

所属研究機関名：中部大学

部局名：応用生物学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：40397039

研究分担者氏名：呂 銳

ローマ字氏名：(LU, Rui)

所属研究機関名：中部大学

部局名：応用生物学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：80381862

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。